



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Impacto de programa de apoio à prescrição antibiótica num hospital distrital

Diogo Sequeira Cortes Lopes

Junho'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Impacto de programa de apoio à prescrição antibiótica num hospital distrital

Diogo Sequeira Cortes Lopes

Orientado por:

Dr. Rui Gentil de Portugal e Vasconcelos Fernandes

Junho'2019

Resumo

A resistência antimicrobiana (RAM) é a capacidade de um microrganismo de resistir à ação de um agente antimicrobiano (como antibióticos, antivíricos ou antifúngicos) contra ele e torná-lo ineficaz. Constitui um dos maiores desafios da prática da Medicina moderna e ameaça seriamente a prestação de cuidados de saúde no futuro. Se o panorama atual se mantiver, este problema terá um impacto profundo na economia mundial e colocará em causa os progressos da medicina no último século. Como tal, urge medidas de controlo como programa de *Stewardship* antimicrobiana com o objetivo de otimizar o uso de antimicrobianos e reduzir a RAM.

O Hospital em estudo implementou em 2017 um programa de apoio à prescrição antibiótica (PAPA), com o objetivo de reduzir o consumo de antimicrobianos e de infeções por microrganismos resistentes. Para tal, optou por um modelo de prescrição restritivo apoiado em tecnologias de informação. Por outro lado, a prescrição de alguns antimicrobianos (considerados de último recurso) necessita de validação por uma equipa especializada.

Os primeiros dois anos após implementação foram implementados (2017 e 2018) e observou-se uma diminuição modesta do consumo global de antibióticos (0,382%), mas uma diminuição superior nos antibióticos cuja prescrição carecia de validação (1,32%), ainda que ambos estes valores se encontrem bastante abaixo das metas (10% ao ano). Em relação a infeções resistentes, assistiu-se uma redução de 31% por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), mas um aumento de 43% por *Klebsiella pneumoniae* produtora de Beta Lactamase.

Concluiu-se que os dados analisados, indicam que o PAPA, à exceção do MRSA, não está a alcançar os objetivos pretendidos. Porém, são necessários mais estudos para aprofundar e compreender com segurança o impacto do PAPA.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana; Stewardship antimicrobiano; antibiótico; MRSA, *Klebsiella pneumoniae*.

Abstract

Antimicrobial Resistance (AMR) is the ability of a microorganism to resist the work of an antimicrobial agent (like antibiotics, antivirals or antifungals) against itself and make it ineffective. It is one of the biggest challenges of modern medicine and seriously

threatens healthcare in the future. If the current situation holds, this problem will deeply impact the world's economy and will menace the progress of medicine over the past century. As such urgent measures, like antimicrobial stewardship, are needed to optimize the usage of antimicrobials and reduce AMR.

The Hospital in this study implemented, in 2017, a Stewardship Program of Antibiotic Prescription (SPAP), with the goal of reducing antimicrobials consumption and infections by resistant microorganisms. For this, it chose a model of restrictive prescription supported by the prescription software. Additionally, some antimicrobials (considered last resort) need the validation by a specialized team.

In the two years after implementation under analysis (2017 and 2018) a small reduction in the global antibiotic consumption was observed (0,382%). Furthermore, a higher, yet still modest, reduction of the consumption of antibiotics that required validation was also observed (1,32%). Both these values are below target (10%). Concerning resistant infections, a 31% reduction of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was recorded, but also a 43% rise in *Klebsiella pneumoniae* that produce Beta-lactamase from 2017 to 2018.

In conclusion, the analyzed data indicate that the SPAP, with the exception of MRSA, is not reaching its proposed goals. However, more studies are needed to expand and safely evaluate the impact of SPAP.

Keywords: Antimicrobial Resistance; Antimicrobial Stewardship; Antibiotics; MRSA; *Klebsiella pneumoniae*.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

RESUMO	3
Abstract	3
ÍNDICE	5
INTRODUÇÃO	6
Resistência Antimicrobiana (RAM)	6
<i>Stewardship</i> antimicrobiana	8
RAM em Portugal	9
Objetivos	10
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
Consumo de Antibióticos	12
Infeções resistentes	15
DISCUSSÃO	17
Conclusão	20
AGRADECIMENTOS	21
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	25

Introdução

Desde a descoberta do primeiro antibiótico, a Penicilina, por Sir Alexander Fleming em 1928 e o início da sua utilização na década de 1940 durante a Segunda Guerra Mundial, que o combate às doenças infecciosas mudou drasticamente e iniciou-se uma nova era da Medicina [1]. Tornou-se possível, através do uso de antibióticos, salvar milhões de vidas e curar infeções que constituíam, até à data, sentenças de morte [2]. Contudo, logo na década seguinte, em 1950, a resistência pelas bactérias à penicilina começou a tornar-se um grave problema clínico, ameaçando o importante progresso realizado até à data [3]. Como alternativa, deu-se o desenvolvimento de novos antibióticos betalactâmicos, devolvendo a confiança no uso de antibióticos [1, 3]. Rapidamente deu-se o surgimento de estirpes resistentes também a estes novos antibióticos, iniciando-se um ciclo de lançamento de novos fármacos para combater bactérias resistentes aos antibióticos já existentes [2]. Porém, o desenvolvimento de novos antibióticos abrandou e, atualmente, estão registadas resistências bacterianas a quase todos os antibióticos disponíveis [4, 5].

Como resultado deste processo, chamado Resistência Antimicrobiana (RAM), em 2019, décadas depois do desenvolvimento do primeiro antibiótico, as infeções são, novamente, uma das maiores ameaças à saúde global, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) [6] e a Organização das Nações Unidas (ONU) [7].

Resistência Antimicrobiana (RAM)

A resistência antimicrobiana ocorre naturalmente quando microrganismos (bactérias, fungos, vírus e parasitas) alteram, através de mutações ou aquisição de material genético de outros microrganismos, as suas características após serem expostos a agentes antimicrobianos (como antibióticos, antivirais, antifúngicos, etc) [6]. Como resultado, estes medicamentos tornam-se ineficazes e a infeção persiste no organismo, propagando a doença e resultando em doença prolongada, morbilidade e morte. Apesar da RAM ser um fenómeno natural, o uso indevido e exagerado de antibióticos está a acelerar o processo [8, 9]. Exemplos deste uso incorreto são a prescrição de antibióticos para infeções virais como gripes ou constipações ou o seu uso preventivo em animais saudáveis como promotores de crescimento na agropecuária [6].

Sem antimicrobianos eficazes, não apenas o tratamento de doenças infecciosas comuns está ameaçado, mas também o estão procedimentos médicos dependentes de profilaxia e

tratamento de infeções, como os transplantes de órgãos, quimioterapia, gestão da diabetes e cirurgias [6].

É estimado que, hoje em dia, a RAM esteja relacionada com a morte de 700 mil pessoas anualmente no Mundo [10]. Em 2050, calcula-se que este número aumente para 10 milhões, mais do que as provocadas por cancro [10]. A União Europeia (UE), através do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), afirma que todos os anos morrem no continente 25000 pessoas por infeções a bactérias resistentes a antibióticos [11]. Mais ainda, afirma que estas infeções resultam em 1,5 mil milhões de euros em custos de saúde extra todos os anos, consequência de administração tardia de terapia antibiótica apropriada, mais dias de internamento, maiores custos de cuidados médicos e morbilidade aumentada [11]. Um estudo encomendado pelo governo britânico sobre o impacto de RAM na economia mundial mostra que a manutenção do crescimento das taxas de resistência poderá provocar uma diminuição da população mundial até 700 milhões de pessoas até 2050 e uma diminuição do Produto Interno Bruto mundial de 6,08% - o equivalente às economias atuais da Rússia, China e Índia combinadas - sendo os países de menores rendimentos os mais afetados [12]. Este impacto poderá ser maior do que o da crise global financeira de 2008-2009 [13].

Para evitar esta perigosa espiral, a OMS recomenda combater a RAM em todos os sectores que os microrganismos estão presentes de forma unida – a abordagem “*oneHealth*” – envolvendo a Agricultura, a Medicina animal e a Medicina Humana [6]. Em relação a esta última, é necessário combinar a forte prevenção de infeções e o uso racional de antimicrobianos [14].

Em ambiente hospitalar, a incidência de estirpes resistentes aos antimicrobianos está relacionada com o uso de antibióticos de largo espectro. Exemplos incluem a relação concomitante de aumento das taxas de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e do uso de fluoroquinolonas [15, 16] ou a associação de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e o uso de antibióticos de largo espectro [17, 18]. Experiências em países europeus mostra que a redução da prescrição dos antibióticos origina uma redução concomitante das resistências [19, 20, 21]. Assim, tanto a OMS e o ECDC, desenvolvem e incentivam a implementação de programas de apoio à prescrição e utilização racional

destes medicamentos [6, 22]. Estes programas, conhecidos como programas de *stewardship*¹ antimicrobiana, demonstraram valiosas vantagens no controlo da RAM.

Stewardship antimicrobiana

Stewardship antimicrobiana (AMS) é descrita como a abordagem sistemática e coordenada para otimização do uso de antimicrobianos com os objetivos de melhorar os cuidados de saúde, reduzir custos terapêuticos e reduzir os efeitos adversos do uso de antimicrobianos, como a RAM [23, 24], no âmbito de uma prevenção quaternária.

Uma revisão Cochrane de 2017 mostrou que intervenções AMS reduzem, com segurança, o uso desnecessário de antimicrobianos e as infeções nosocomiais oportunistas como por *Clostridium difficile* e os dias de internamento [25]. Também existe evidência que demonstra que a AMS reduz a prevalência de organismos resistentes em contexto hospitalar [26, 27].

Uma vez que a terapia antimicrobiana inadequada está associada com um aumento da mortalidade e morbilidade [28, 29], programas de AMS que levem a melhor prescrição antimicrobiana resultam em melhoria das taxas de cura e diminuição da mortalidade e morbilidade por infeções, com reduções registadas de até 35% [30, 31].

Mais ainda, ao promover a redução o consumo de antibióticos, a diminuição dos seus efeitos adversos e a duração de internamentos, os programas de AMS produzem poupanças consideráveis para as organizações e hospitais e podem ser, até, autossuficientes financeiramente. Por exemplo, o custo associado a uma infeção de MRSA nos EUA é de 9 125 a 13 901 dólares superior a uma infeção por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA). [32, 33, 34].

Um programa de AMS propõe estratégias que promovam o uso racional de antimicrobianos, apoiando a prescrição seguindo *guidelines* baseadas na evidência; selecionado o fármaco, dose, duração e via de administração que otimizem os resultados clínicos e minimizem consequências adversas [35]; implementando restrições à prescrição de certos antimicrobianos e sistemas de aprovação; reavaliando prescrições de antimicrobianos; assegurando uma equipa multidisciplinar dedicada ao programa de

¹ Optou-se por manter a expressão em Inglês porque as possíveis traduções “orientação” ou “guia” não refletem o verdadeiro significado de *Stewardship*.

AMS composta por médicos, farmacêutico e microbiologista clínico e monitorizando o uso de antimicrobianos e *outcomes* [36].

RAM em Portugal

Em Portugal, face à evidência da ECDC e da DGS de este ser um dos países UE com uma das mais elevadas taxas de infeção associada aos cuidados de saúde (em 2012 eram de 12,4% em homens e 8,5% em mulheres vs a média da UE de 7,2% e 8,5%, respetivamente [37] [38]), com práticas de prescrição antibiótica passíveis de correção e uma taxa de resistência a antimicrobianos preocupante, responsáveis por custos anuais de 300 milhões de euros, a Direção Geral de Saúde (DGS) implementou o Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), no âmbito do despacho nº. 15423/2013, publicado em Diário da República, 2ª série, nº 229/2013 [38]. Este programa é baseado em 3 vetores de intervenção: a prevenção da infeção, a vigilância das infeções associadas aos cuidados de saúde, do consumo de antimicrobianos e resistências a este e o programa de apoio à prescrição antibiótica. Ficou assim determinado a criação, em hospitais e centros de saúde, de grupos de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA), compostas por equipas multidisciplinares de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção, como microbiologistas. Cabe a estes supervisionar o uso de antimicrobianos e promover e corrigir as práticas do uso de antibióticos, nomeadamente através de programa de assistência à prescrição antibiótica [38]. Este despacho de 2013 declara ainda que esta equipa responsável pelo Programa de Apoio à Prescrição de Antibióticos (PAPA) deve ser formada por elementos com formação e experiência de modo a exercer formação entre pares, originando um aumento da prescrição antibiótica apropriada e incrementar o conhecimento dos clínicos prescritores em infeção e uso de antimicrobianos e, ainda, rever e validar as prescrições de, pelo menos, carbapenemes e flouroquinolonas, nas primeiras 96 horas de terapêutica. De igual modo, deve reforçar profilaxias antibióticas cirúrgicas de duração inferior a 24 horas e terapêuticas antibióticas inferiores a 7 dias, em linha com as Normas de Orientação Clínica da DGS [39]. Assim, em 2017, 66% dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) tinham um PAPA implementando [40].

A evidência apresentada do uso inadequado de antimicrobianos a nível hospitalar e o seu efeito potencialmente devastador levou à implementação de um PAPA em Janeiro de

2017 no Hospital distrital português em estudo e à avaliação do seu impacto no presente estudo.

O Hospital em estudo dispõe de 277 camas de internamento e utiliza um modelo de prescrição antibiótica restritivo. Neste modelo, o sistema informático, aquando da prescrição de um antimicrobiano, exige a validação, pela equipa CGL-PPCIRA que estuda o doente e o seu contexto clínico até às 96 horas dos seguintes antimicrobianos:

- Vancomicina;
- Linezolida;
- Piperacilina + Tazobactam;
- Carbapenemes: meropenem e ertapenem;
- Daptomicina;
- Anidafungina.

Mais ainda, o sistema informático (Glintt ®) limita automaticamente qualquer prescrição de antimicrobianos a um máximo de sete dias de terapêutica, exigindo renovação apenas se clinicamente justificável (e com validação do CGL-PPCIRA) e só permite a prescrição de Cefazolina e Cefoxitina como profilaxia cirúrgica através de prescrição pré-definida, num máximo de 24 horas. Estes procedimentos encontram-se protocolados nos procedimentos sugeridos por uma entidade independente externa que avalia o Hospital (entidade não identificada para preservar o anonimato do Hospital).

Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é avaliar o impacto de um Programa de Apoio de Prescrição de Antibióticos (PAPA) num hospital distrital português desde a sua implementação em 2017 até ao final de 2018.

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Avaliar a taxa de infeções hospitalares resistentes a antimicrobianos após a introdução do programa e a sua evolução desde a implementação deste;

- b) Avaliar a evolução do consumo dos consumos de antimicrobianos a nível hospitalar após a implementação de programa, medido através do DDD (Dose Diária Definida) /1000 doentes saídos.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal descritivo retrospectivo.

Recolha de dados de consumo de antibióticos e de infeções hospitalares a partir do sistema de vigilância epidemiológica em unidades de saúde HEPIC ® aplicado ao Hospital em estudo nos anos de 2017 e 2018. Os dados foram tratados usando o programa informático Microsoft Excel ®.

Os indicadores para avaliar o sucesso do PAPA utilizados neste trabalho são baseados nos objetivos sugeridos no decreto lei número 3844-A/2016, publicado em Diário da República, 2ª série, Nº 52 de 15 de Março de 2016, que prevê o índice de qualidade do PPCIRA para o triénio de 2017-2019:

- a) Consumo hospitalar global de antibióticos, medido em DDD por 1000 doentes saídos (objetivo: redução de 10 % ao ano);
- b) Consumo hospitalar global de carbapenemes, medido em DDD por 1000 doentes saídos (objetivo: redução de 10 % ao ano).
- c) Taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) no total de *Staphylococcus aureus* isolados em amostras invasivas (sangue e liquor) (objetivo: redução de 5 % ao ano);
- d) Taxa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase no total de *Klebsiella pneumoniae* isoladas em amostras invasivas (objetivo: ≤ 1 %);
- e) Ausência de surto de *Enterobactereaceae* produtora de carbapenemase nesse ano;

A unidade utilizada para medir o consumo de antibióticos neste estudo foi o DDD/1000 doentes saídos dia, calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{DDD/1000 doentes saídos} = \frac{\frac{N^{\circ} \text{ unidades de antibiótico} \times \text{dose(mg)} \times 1000}{\text{DDD (OMS)}}}{N^{\circ} \text{ de doentes saídos no periodo}}$$

O DDD (OMS) é a Dose Diária Média de manutenção estimada para o tratamento da principal indicação do fármaco no adulto de acordo com a OMS. [42]

Para avaliar o sucesso do acompanhamento das prescrições utilizou-se a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Número de prescrições validadas} < 96h}{\text{Número de prescrições}} \times 100$$

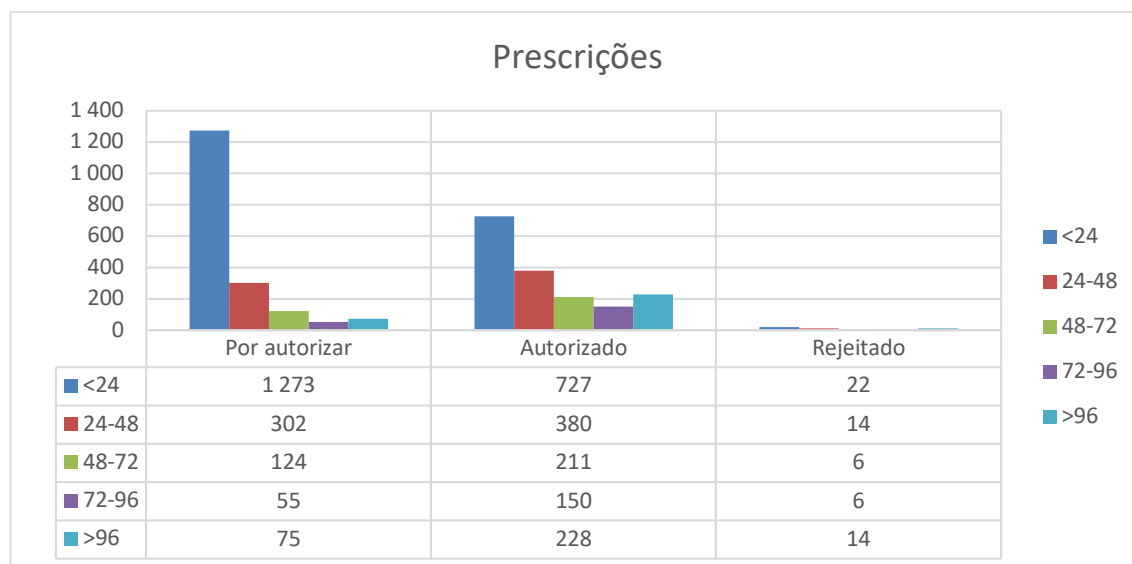
A meta para 2017 e 2018 da taxa de validação da prescrição de antibióticos antes das 96 horas é superior a 80%.

Resultados

Consumo de Antibióticos

Em 2017 o Hospital registou 15074 doentes saídos (altas + óbitos + transferências) e em 2018 registou 14923 doentes saídos. Neste período de dois anos, foram registadas 1758 prescrições submetidas ao PAPA, sendo que a larga maioria foi analisada nas primeiras 96 horas (84%).

Figura 1 - Prescrições submetidas ao PAPA em 2017 e 2018



O consumo hospitalar global, exposto nos anexos, de antibióticos em 2017 em DDD/1000 doentes saídos foi 3467,5 e em 2018 de 3454,2, o que corresponde a uma redução de 0,382% de 2017 para 2018.

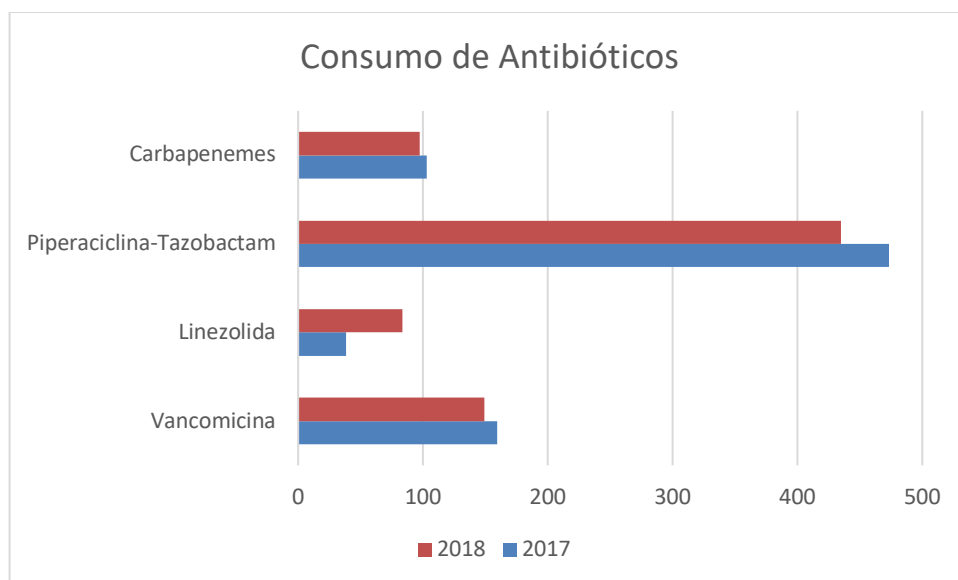
Em relação ao consumo de antibióticos abrangidos pelo método de PAPA, medido em DDD/1000 doentes saídos dia e que carecem de validação pelo GCL-PPCIRA, observou-se uma redução geral de 2017 para 2018 de 1,32%. Para o mesmo período o consumo do antibiótico Ertapenem reduziu 100%; o consumo de Meropenem reduziu 2,01%; o consumo da Linezolida aumentou 116,89%; o consumo de Piperacilina-Tazobactam reduziu 8,22% e o consumo de Vancomicina também reduziu 6,57%.

Tabela 1 - Consumo de antibióticos em DDD/1000 doentes saídos ano em 2017 e 2018

Antibiótico	DDD/1000 2017	DDD/1000 2018	Variação
Ertapenem	3,8	0,00	-100,00%
Meropenem	99,3	97,3	-2,01%
Linezolida	38,5	83,5	116,89%
Piperacilina-Tazobactam	473,7	434,7	-8,22%
Vancomicina	159,6	149,1	-6,57%
Total	774,7	764,6	-1,32%

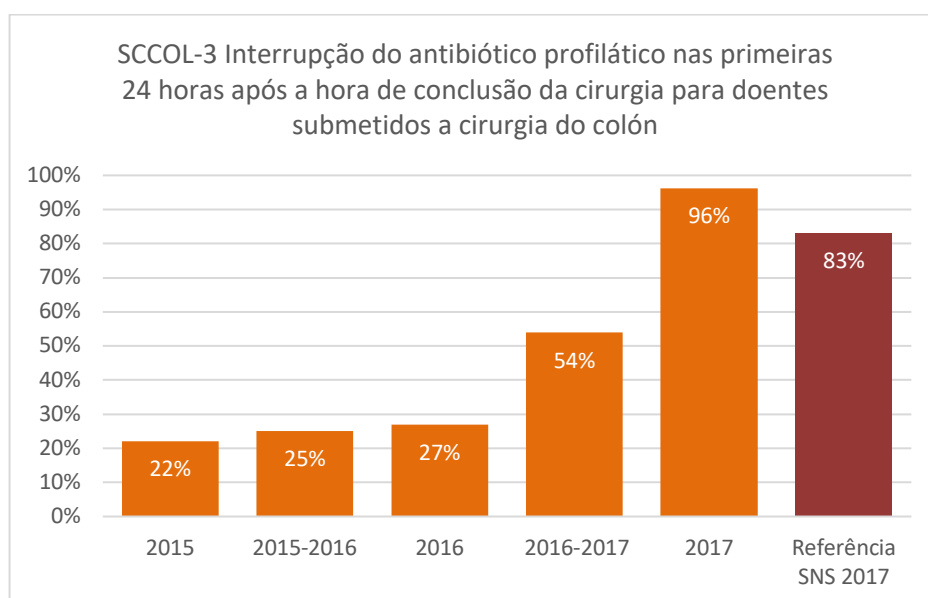
Em relação aos Carbapenemes, soma do consumo do Ertapenem e do Meropenem, observou-se uma redução de carbapenemes de 2017 para 2018 de 5,96%.

Figura 2 - Consumo de antibióticos em DDD/1000 doentes saídos por ano



Em relação ao consumo de antibióticos na profilaxia cirúrgica, registou-se uma melhoria significativa de 54% em 2016 para 96% em 2017 na interrupção do antibiótico profilático nas primeiras 24 horas após a cirurgia ao cólon (dados de 2018 ainda não disponíveis), estando inclusive acima da média nacional, que se situa nos 83%.

Figura 3 – Evolução da interrupção da profilaxia cirúrgica antibiótica às 24 horas



Os restantes dados relativos ao consumo de antibióticos em ambiente cirúrgico já apresentam valores bastante positivos e podem ser consultados nos anexos.

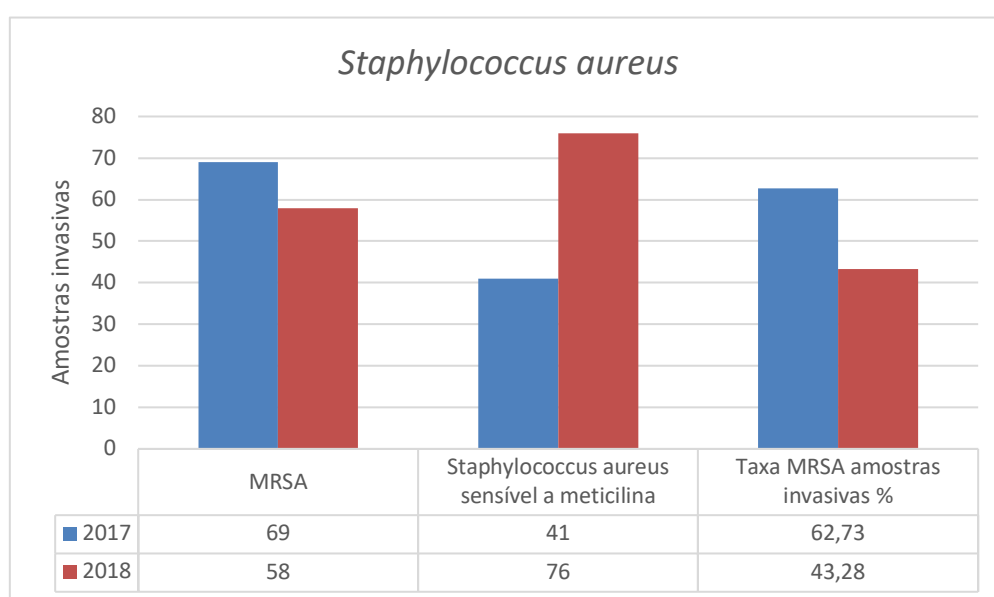
Infeções resistentes

Foram analisados os parâmetros relacionados com *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobactereaceae*.

Avaliou-se a evolução da taxa de isolados com suscetibilidade reduzida a antibióticos no total de isolados em amostras invasivas (sangue e liquor).

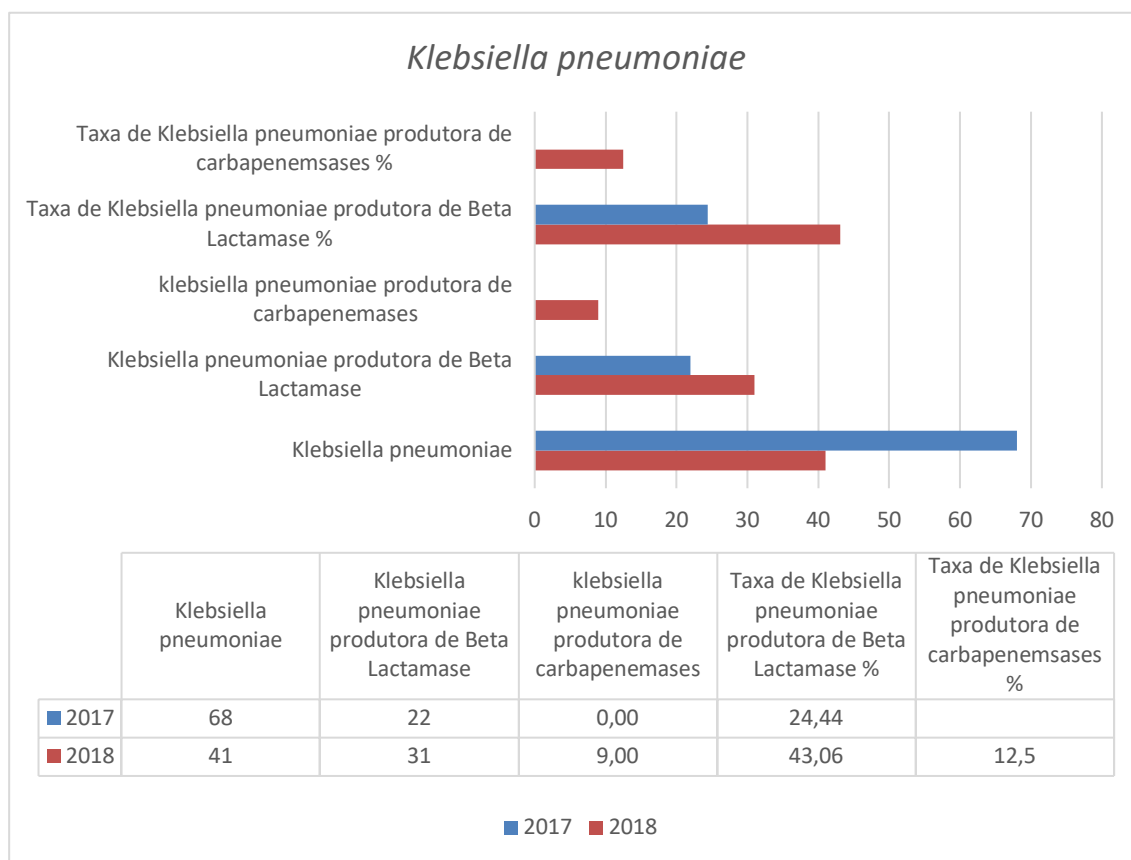
Em relação ao *Staphylococcus aureus*, observou-se uma redução de 31% de 2017 para 2018 na taxa de isolados MRSA no total de amostras invasivas de *Staphylococcus aureus*.

Figura 4 – Número de isolados de *Staphylococcus aureus* em amostras invasivas



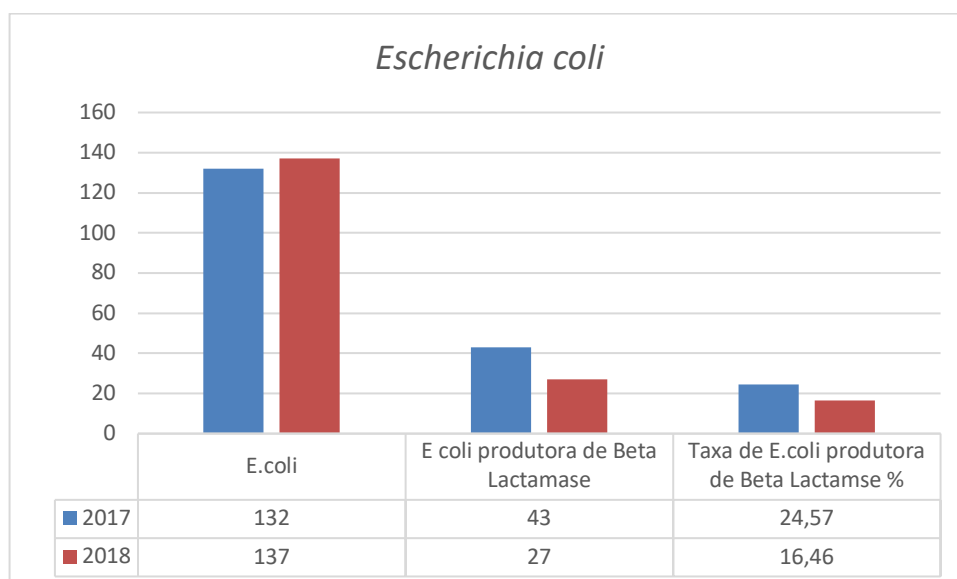
Em relação a *Klebsiella pneumoniae*, apesar de se observar uma redução na quantidade de isolados em amostras invasivas de *Klebsiella pneumoniae* (de 68 isolados em 2017 para 41 em 2018), observou-se um aumento de 43% da taxa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de Beta Lactamase de 2017 para 2018 (de 24,44% para 43,06%). Os dados de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPCs) de 2017 não são conhecidos, logo não se conhece a evolução deste parâmetro de 2017 para 2018.

Figura 5 - Isolados de *Klebsiella pneumoniae* em amostras invasivas em 2017 e 2018



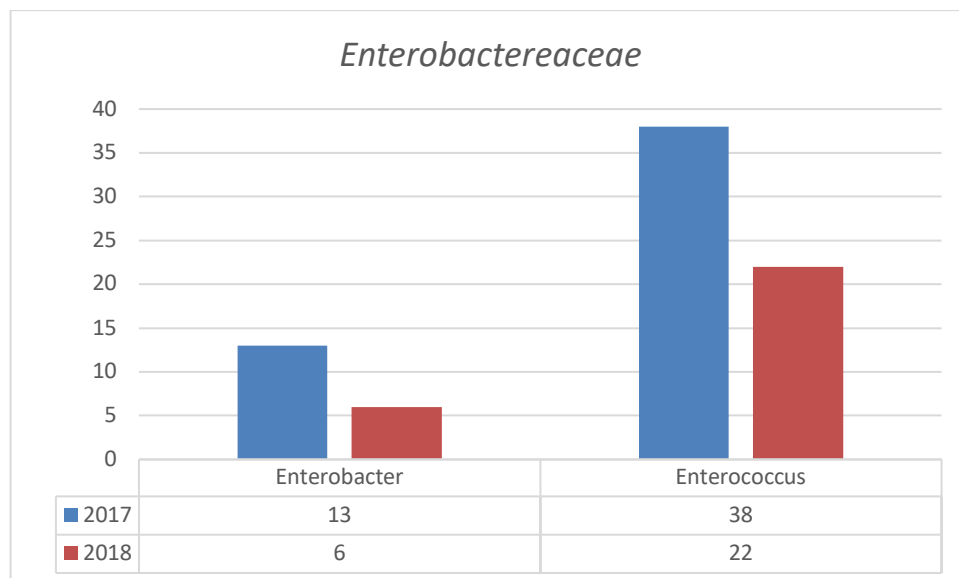
Enterobacteriaceae: analisou-se *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Enterococcus*. *E. coli* foi o único microrganismo em que se registou isolados resistentes a antibióticos em amostras invasivas, sendo que se registou uma redução de 33% de 2017 para 2018. No ano de 2018, todos estes isolados eram sensíveis aos carbapenemes.

Figura 6 - Isolados de *Escherichia coli* em amostras invasivas em 2017 e 2018



Em relação a *Enterobacter* e *Enterococcus* registou-se uma diminuição de isolados totais em amostras invasivas de 2017 para 2018 de 53,84% e 42,10% respetivamente.

Figura 7 - Isolados de *Enterobacteriaceae* em amostras invasivas



Discussão

Um dos principais objetivos do programa PAPA é a validação das prescrições de antibióticos pela equipa especializada do GCL-PPCIRA em tempo útil. Neste caso, a validação das prescrições até às 96 horas deu-se em 84% dos casos, ultrapassando a meta de 80%. Outro dos objetivos do PAPA, limitar a profilaxia cirúrgica antibiótica a 24 horas foi cumprido em 96% dos casos. De facto, o Hospital está agora, neste parâmetro, 13 pontos percentuais acima da referência dos restantes hospitais do SNS. Estes dois aspetos apontam para uma eventual correta implementação do PAPA. Porém, uma vez que o real período de latência de implementação do programa é desconhecido não é possível atribuir indubitavelmente estes valores ao PAPA. De igual modo, não estão caracterizadas outras intervenções aplicadas no âmbito do controlo de infeções e consumo de antimicrobianos, nomeadamente ações de formação para profissionais de saúde (incluindo médicos prescritores), cuja efeito pretendido é cumulativo com os efeitos pretendidos do PAPA. Assim, são necessários mais estudos, contabilizando estes fatores, para melhor compreender o impacto do PAPA.

Contudo, desde a introdução do programa PAPA, em 2017, assistiu-se apenas a uma ligeira redução (0,3%) no consumo global dos antibióticos no Hospital, muito distante da

meta desejada de uma redução de 10% ao ano. Quando considerados só os antibióticos abrangidos pelo programa de prescrição restritivo que necessitam de validação pela equipa GCL-PPCIRA, constatou-se também uma modesta redução no seu consumo (1,32%), mais uma vez aquém da meta de 10% estabelecida no índice de qualidade do PPCIRA. Esta modesta redução do consumo global de antibióticos poderá ser consequência de uma alteração da severidade no padrão de doentes atendidos no ano de 2018 quando comparado a 2017 que provocou um consumo ímpar de antimicrobianos. Estes dados não são conhecidos. Não obstante, estes antibióticos cobertos pela validação da equipa PAPA mostrara uma redução 4 vezes superior à redução global, indicando que o modelo de prescrição restritivo poderá ser mais eficaz que medidas genéricas de redução da prescrição de antimicrobianos. Os dados que mostrariam se outras ações sobre a prescrição destes antimicrobianos (como alterações de *guidelines* intra-hospitalares) mostrariam algum efeito nestas prescrições não se encontram disponíveis.

Uma vez que os dados de consumo antibiótico em igual período (2017-2018) a nível nacional ainda não estão disponíveis, é apenas possível comparar com os disponíveis sobre o período de 2013 a 2017, que mostra uma redução global de 4,96%, ou uma média de redução de 1,24% por ano. [43] Estes dados estão aproximadamente em linha com o observado no Hospital, se a tendência nacional se mantiver.

Mais especificamente, observou-se uma redução do consumo de carbapenemes de 5,96%, inferior à meta de 10%, mas mais uma vez aproximadamente em linha com a redução registada por ano a nível nacional (5,77%). [43] Importa considerar a redução total (100%) de 2017 para 2018 de Ertapenem e os motivos da ausência de consumo em 2018. Considera-se que uma eliminação de *stock* deste antibiótico no Hospital provável, mas estes dados não se encontram disponíveis. O aumento do consumo em mais de 116% do antibiótico de Linezolid para o mesmo período indica um eventual surto de infeção por bactérias Gram-positivas, tornado relevante a obtenção dos dados sobre o perfil de doentes com patologias infecciosas neste período, focando o estudo a este tipo de bactérias. Realça-se uma diminuição considerável do antibiótico Piperacilina-Tazobactam, de cerca de 8,22% e do antibiótico Vancomicina, de cerca de 6,57%, mais próximo do objetivo do PPCIRA de redução de 10%. Uma vez que estes antibióticos não são considerados de primeira linha para o tratamento de várias patologias infecciosas e são reservados para infeções a bactérias resistentes, esta redução poderá indicar uma diminuição de infeções a microrganismos resistentes. Porém, ações de formação que promovam um uso mais

criterioso e responsável deste antibiótico e/ou alterações nas *guidelines* de prescrição podem ser também responsáveis por esta diminuição.

Em relação às taxas de infecção resistentes, notou-se um resultado bastante positivo na redução de 31% de MRSA em isolados de amostras invasivas de *Staphylococcus aureus* de 2017 para 2018, ultrapassando a meta de redução de 5% ao ano. A nível nacional, e de acordo com o relatório anual do PPCRIA de 2018 (que mostra os dados correspondentes ao período de 2014 a 2017), também se verificou uma diminuição da taxa de MRSA até ao ano de 2017. Este resultado é concordante com a redução do consumo de Vancomicina, o antibiótico utilizado para o tratamento de infeções a MRSA.

No que diz respeito à espécie *Klebsiella pneumoniae*, notou-se um aumento (de 43%) da taxa de isolados com diminuição da suscetibilidade a antimicrobianos em amostras invasivas. De acordo com os dados relatório nacional do PPCIRA de 2018, em que se registou um aumento de 79% de 2014 a 2017, este resultado parece espelhar a tendência nacional [43]. Mais ainda, registou-se, em 2018, uma taxa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase de 12,5%, largamente superior ao objetivo da meta do índice de qualidade do PPCIRA ($\leq 1\%$). Em 2017, esta taxa encontrava-se em 9,7% a nível nacional com uma tendência de aumento, colocando o Hospital, mais uma vez, em linha com a referência nacional. Contudo, os dados de isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase do Hospital de 2017 não se encontram disponíveis, impossibilitando a comparação com o panorama nacional e a evolução no ano seguinte. Importa referir que o Hospital em estudo registou no ano de 2018 um surto de infecção por *Klebsiella pneumoniae*, com maior foco em isolados de amostras de urina e expetoração (em contraste com as amostras invasivas de sangue e liquor analisadas neste estudo). Um estudo mais prolongado no tempo, com foco nos anos de 2019 e seguintes, poderá indicar se este surto provocou resultados elevados enviesados ou o programa PAPA tem um impacto positivo na suscetibilidade antibiótica desta bactéria.

No que às *Enterobactereaceae* diz respeito, não foi registado, em 2018, nenhum isolado de amostras invasivas com resistência a carbapenemes, logo pode-se afirmar que a meta do índice de qualidade do PPCIRA foi atingida. Os dados nacionais do relatório do PPCIRA de 2018 mostram também uma tendência para uma redução da taxa de *Escherichia coli* ESBL em amostras invasivas, tal como o Hospital.

Conclusão

O uso excessivo de antibióticos contribui para o surgimento de microrganismos resistentes a antibióticos. Infecções por estes têm consequências negativas para um Hospital. Por esse motivo, o PAPA foi implementado no Hospital em estudo, com o objetivo de reduzir o consumo de antibióticos e, consequentemente, as infecções resistentes e as suas consequências.

De acordo com o indicador delineado no seu desenho (taxa de prescrições validadas antes das 96 horas), a implementação e adesão ao PAPA foi bem-sucedida. Esta dado é apoiado pela franca melhoria na interrupção da profilaxia antibiótica cirúrgica às 24 horas, bem como a consolidação dos restantes parâmetros incluídos na avaliação da profilaxia cirúrgica acima dos 90% e dos valores de referência do SNS.

Porém, os resultados disponíveis do consumo de antibióticos e da taxa de infecções resistentes mostram que, apesar de se encontrarem em linha com o panorama nacional, o PAPA não está a alcançar os objetivos pretendidos. Mais investimento deve ser feito em educação dos prescritores para redução dos consumos de antibióticos, nomeadamente de carbapenemes. Também deve ser reforçado o controlo das infecções, particularmente de *Klebsiella pneumoniae*.

De notar a exceção da redução da taxa de MRSA que mostrou melhorias significativas.

Com os dados disponíveis é possível concluir que o programa trouxe, nos primeiros dois anos à sua implementação, benefícios para o Hospital pois permitiu reduzir, ainda que ligeiramente, o consumo de antibióticos e de infecções por MRSA.

Para uma melhor avaliação do impacto do programa, é necessária nova investigação com os dados em falta da implementação do programa, do consumo de antibióticos, e das taxas de infecções resistentes. Áreas recomendadas de investigação são a fraca redução do consumo global de antibióticos, o aumento do consumo do antibiótico Linezolid e o aumento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* com diminuída suscetibilidade a antimicrobianos. Acrescenta-se a sugestão de um estudo de comparação do Hospital com os dados do relatório nacional do PPCIRA de 2019 quando este estiver disponível, para melhor comparar a evolução do Hospital com o panorama português.

Agradecimentos

O autor gostaria de agradecer ao Professor Rui Portugal da Faculdade de Medicina de Lisboa pela valiosa orientação e ao Dr. António Figueiredo pela ajuda inestimável, sem a qual este trabalho seria impossível.

Endereço também o meu agradecimento à minha família e amigos por todo o apoio.

Referências

- [1] S. Sengupta, M. Chattopadhyay and H. Grossart, "The multifaced roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature," *Frontiers in Microbiology*, vol. Mar 12;4, p. 47, 2013.
- [2] C. L. Ventola, "The Antibiotic Resistance Crisis," *Pharmacy and Therapeutics*, Vols. Apr, 40(4), pp. 277-283, 2015.
- [3] D. Gilbert and B. Spellberg, "The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett," *Clin Infect Dis*, vol. 59 suppl 2, pp. S71-S75, 2014.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease, "Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.," Abril 2013. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. [Accessed 22 Fevereiro 2019].
- [5] G. Talbot, J. Bradley, J. J. Edwards, D. Gilbert, M. Scheld and J. Bartlett, "Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America.," *Clin Infect Dis*, vol. 42(5), pp. 657-68, 2006.
- [6] WHO, "Antimicrobial Resistance," 15 Fevereiro 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. [Accessed 22 Fevereiro 2019].
- [7] Organizações das Nações Unidas, "Draft political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance," 2016. [Online]. Available: https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf. [Accessed 23 Fevereiro 2019].
- [8] WHO, "Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report," 2017.
- [9] F. Tenover and J. J. McGowan, "Reasons for the emergence of antibiotic resistance," *Am J Med Sci*, vol. 311(1), p. 9–16, 1996.
- [10] The review on Antimicrobial Resistance, "Tackling Drug-Resistant Infections Globally," 2016.

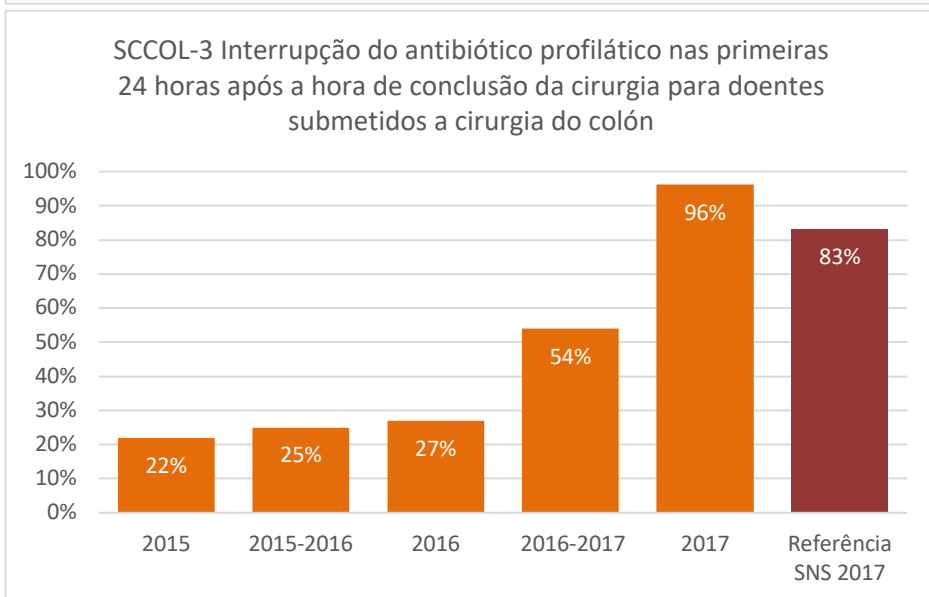
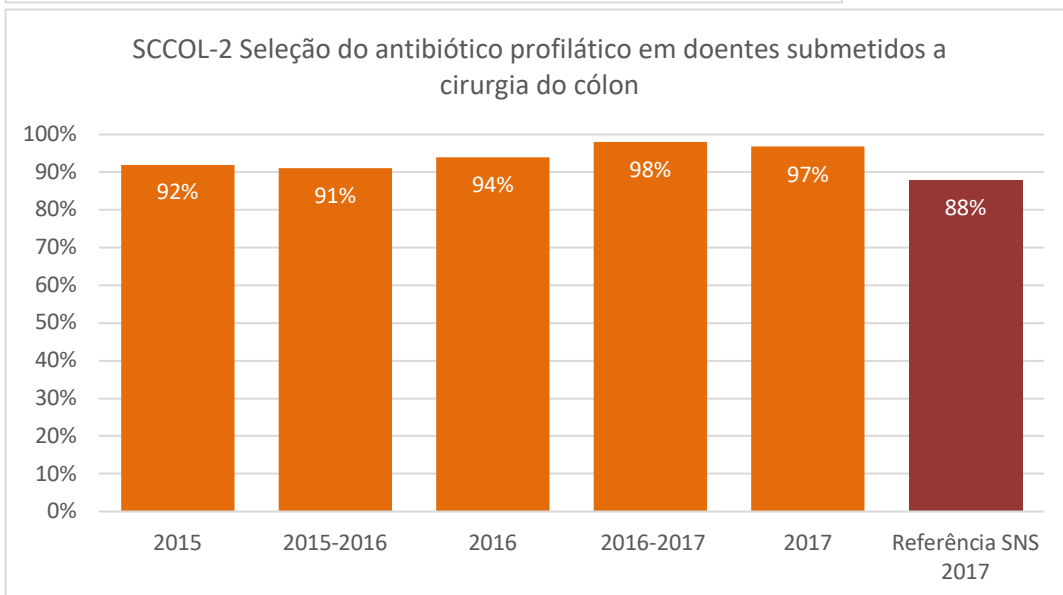
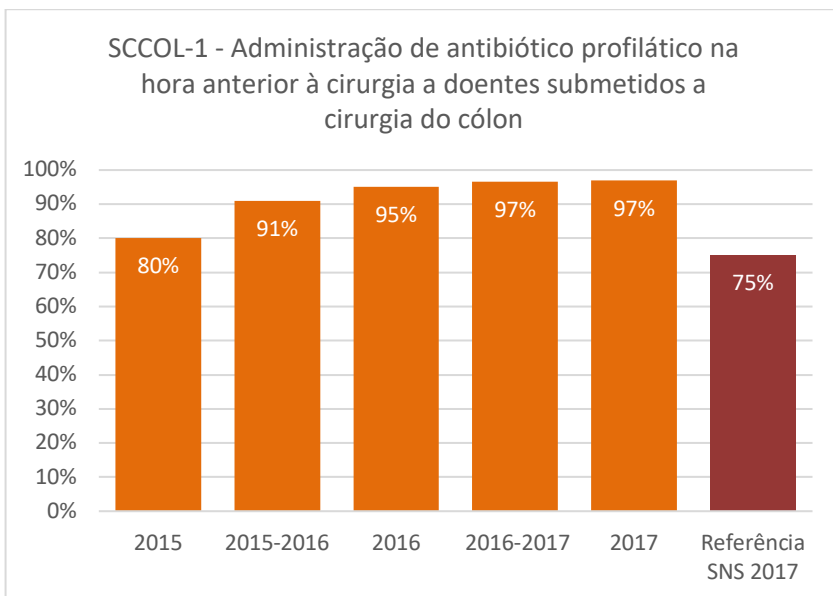
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control, "Antibiotics: be responsible," 18 Novembro 2016. [Online]. Available: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotics-be-responsible>. [Accessed 22 Fevereiro 2019].
- [12] KPMG, "The global economy impact of anti-microbial resistance," London (UK), 2014.
- [13] World Bank, "Drug-Resistant Infections: A Threat to our Economic Future," 2017.
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control, *EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health*, 2016.
- [15] P. Richard, M. Delange, D. Merrien, S. Barille, A. Reynaud A, C. Minozzi and et al, "Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association?," *Clin Infect Dis*, vol. 19(1), p. 54–9., 1994.
- [16] M. Neuhauser , R. Weinstein, R. Rydman, L. Danziger , G. Karam and J. Quinn, "Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use," *JAMA*, vol. 289(7), p. 885–8, 2003.
- [17] E. Tacconelli, G. De Angelis, M. Cataldo, E. Pozzi and R. Cauda, "Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis.," *J Antimicrob Chemother* 2008, vol. 61(1), p. 26–38., 2008.
- [18] M. Aldeyab, D. Monnet, J. Lopez-Lozano, C. Hughes, M. Scott, M. Kearney and e. al, "Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis.," *J Antimicrob Chemother* 2008, vol. 62(3), p. 593–600, 2008.
- [19] D. Guillemot, C. Carbon , B. Balkau, P. Geslin, H. Lecoœur, F. Vauzelle-Kervroëdan, G. Bouvenot and E. Eschwege, "Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*," *JAMA*, vol. 279(5), p. 365, 1998.
- [20] C. Butler, F. Dunstan, M. Heginbotham, B. Mason, Z. Roberts, S. Hillier, R. Howe, S. Palmer and A. Howard, "Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices," *Br J Gen Pract*., vol. 57(543), pp. 785-92, 2007.
- [21] H. Goossens, S. Coenen, M. Costers, S. De Corte, A. De Sutter, B. Gordts, L. Laurier and M. Struelens, "Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)," *Euro Surveill*, vol. 13(46), p. pii=19036, 2008.
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control, "European Medicine Agency," 17 Setembro 2017. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-european-centre->

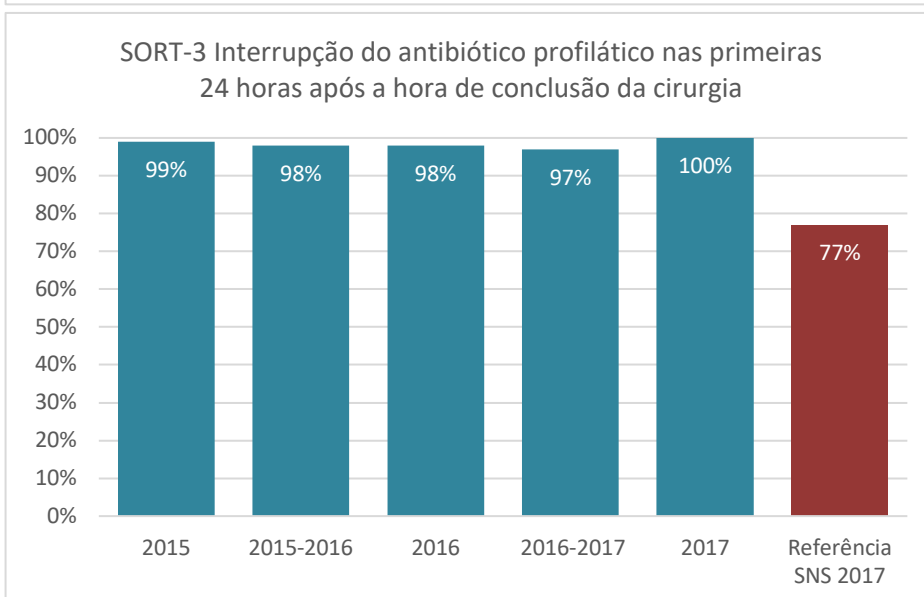
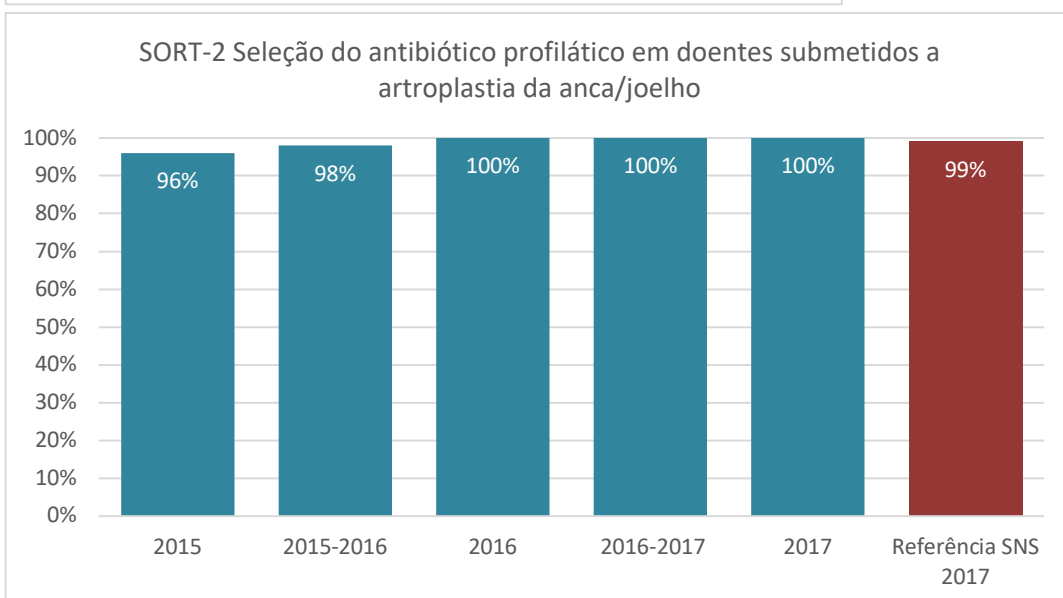
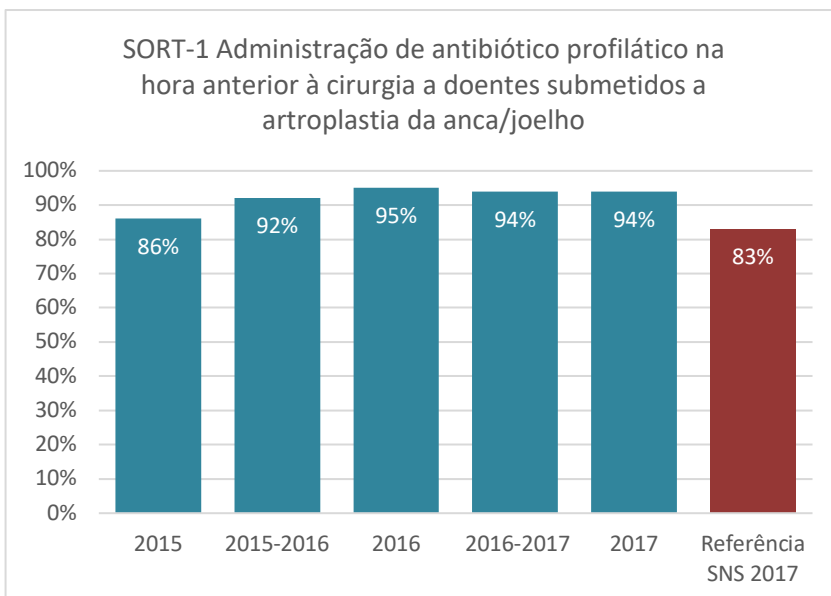
disease-prevention-control-ecdc-focus-consumption-data-campaign-support_en.pdf.
[Accessed 23 Fevereiro 2019].

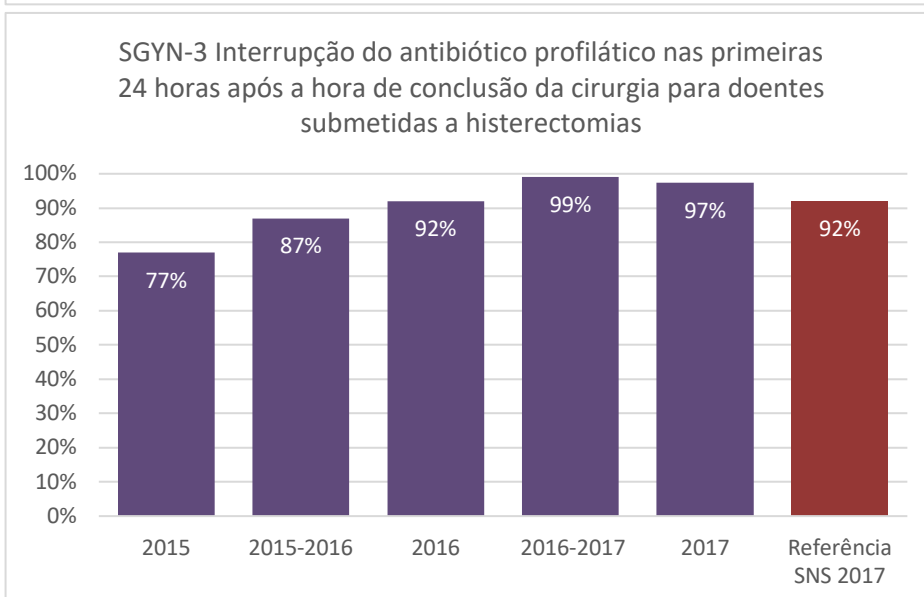
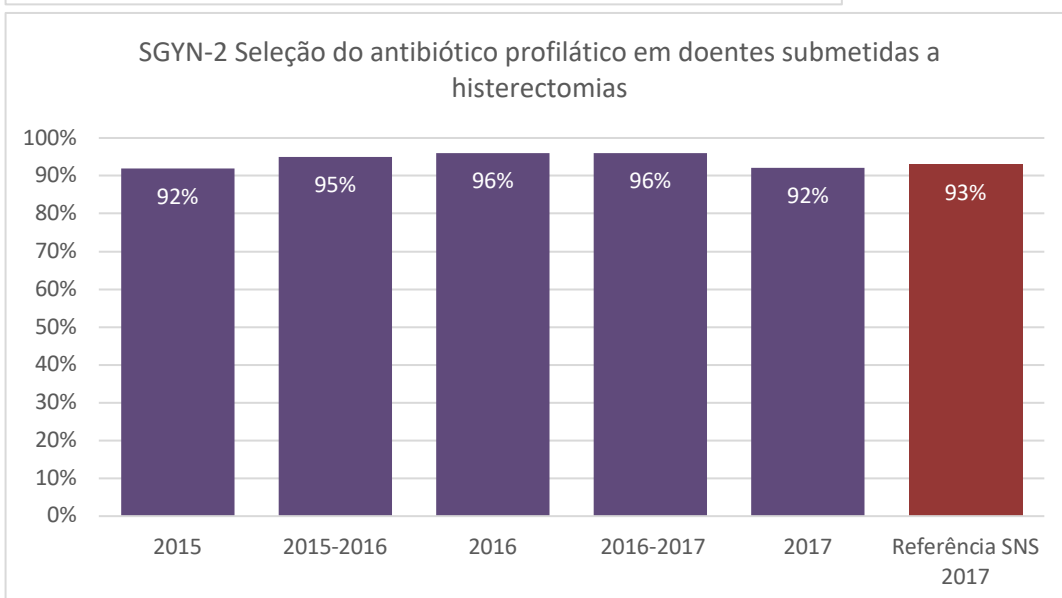
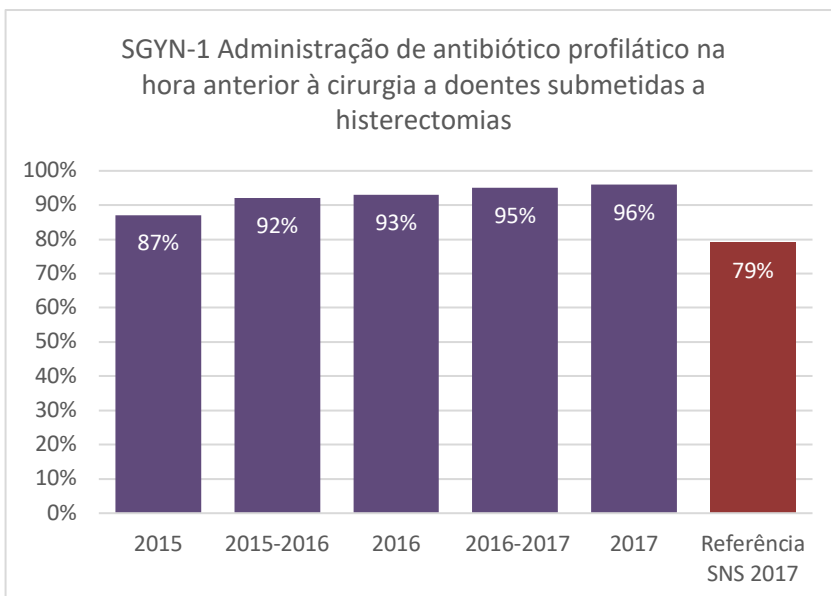
- [23] J. McGowan, "Antimicrobial stewardship: the state of the art in 2011 – focus on outcome and methods," *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 33(4), p. :331–7, 2012.
- [24] C. MacDougall and R. Polk, "Antimicrobial stewardship programs in health care systems," *Clin Microbiol Rev*, vol. 18(4), p. 638–56, 2005.
- [25] P. Davey, C. Marwick, C. Scott, E. Charani, K. McNeil , E. Brown and et al, "Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. (2):CD003543, 2017.
- [26] S. Karanika, S. Paudel, C. Grigoras, A. Kalbasi and E. Mylonakis, "Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 60(8), p. 4840–52, 2016.
- [27] A. Zillich, J. Sutherland, S. Wilson, D. Diekema, E. Ernst, T. Vaughn and et al, "Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals," *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 27(10), p. 1008–95, 2006.
- [28] R. Drew, R. White, C. MacDougall, E. Hermsen and R. Owens, "Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists on antimicrobial stewardship guidelines from the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America," *Pharmacotherapy*, vol. 29(5), p. 593–607, 2009.
- [29] M. Kollef, "Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalised patients.," *Clin Infect Dis*, vol. 31(Suppl 4), p. 131–8, 2000.
- [30] E. Schuts, M. Hulscher , J. Mouton, C. Verduin, H. Overdiek and et al, "Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis.," *Lancet Infect Dis*, vol. 16(7), p. 847–56, 2016.
- [31] P. Davey, E. Brown , L. Fenelon , R. Finch, I. Gould, G. Hartman and et al, "Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. (4):CD003543, 2005.
- [32] P. R. MacDougall C, "Antimicrobial stewardship programs in health care systems 638–56," *Clin Microbiol Rev*, vol. 18(4), p. 638–56, 2005.
- [33] H. Dellit, R. Owens, J. McGowan, D. Gerding, R. Weinstein, J. Buke and et al, "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship," *Clin Infect Dis*, vol. 44(2), p. 159–77, 2007.

- [34] P. Lanbeck, G. Ragnarson Tennvall and F. Resman, "A cost analysis of introducing an infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship in an area with relatively low prevalence of antimicrobial resistance," *BMC Health Serv Res* 2016, vol. 16, no. 311, 2016.
- [35] P. Tamma and S. Cosgrove, "Antimicrobial stewardship.," *Infect Dis Clin North Am*, vol. 25(1), p. 245–60, 2011.
- [36] Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, "Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care," Sydney (Australia), 2018.
- [37] European Centre for Disease Prevention, "Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals," 2012.
- [38] *Diário da República 2ª Série Nº 229*, 2013.
- [39] D. G. d. S. (DGS), *Norma de Orientação Clínica / Duração da Terapêutica Antibiótica*, 2016.
- [40] D. G. d. S. (DGS), "PROGRAMA DE PREVENÇÃO E CONTROLO DE INFEÇÕES E DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS," Lisboa, 2017.
- [41] I. Gould and A. Bal, "New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance.," *Virulence*, vol. 4(2), p. 185–191, 2013.
- [42] J. O'Neill, "Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations," HM Government , London (UK), 2016.
- [43] Direção Geral de Saúde, "Infeções e Resistências aos Antimicrobianos Relatório Anual do Programa Prioritário," Lisboa, 2018.

Anexos







Antibiótico	Qtd17	DDD/1000doentessaídos17	Qtd18	DDD/1000doentessaídos18	Variação
Amicacina P	47	1,6	375	12,6	706%
Amoxi+Clav O	4691	155,6	3747	125,5	-19%
Amoxi+Clav P	17153	379,3	17752	396,5	5%
Amoxiciclina O	1652	54,8	1489	49,9	-9%
Ampicilina P	6982	115,8	6509	109,0	-6%
Azitromicina O	1160	128,3	647	72,3	-44%
Azitromicina P	3041	201,7	3560	238,6	18%
BenzilPNC benza P	2500	66,3	1330	35,6	-46%
BenzilPNC potass P	750	8,3	1339	15,0	80%
BenzilPNC sod P	594	6,6	767	8,6	30%
Cefazolina P	10003	221,2	10586	236,5	7%
Cefotaxima P	1395	23,1	1145	19,2	-17%
Cefoxitina P	4183	46,2	4190	46,8	1%
Cefradina O	630	10,4	340	5,7	-45%
Ceftazidima P	1327	22,0	1519	25,4	16%
Ceftriaxona P	8408	278,9	11370	381,0	37%
Cefuroxima O	1349	89,5	1443	96,7	8%
Cefuroxima P	1948	32,3	2539	42,5	32%
Ciprofloxacina O	1996	66,2	1567	52,5	-21%
Ciprofloxacina P	5581	148,1	3584	96,1	-35%
Claritromicina O	499	8,3	298	5,0	-40%
Clindamicina O	489	4,1	451	3,8	-7%
Clindamicina P	3079	68,1	3632	81,1	19%
Colistim.Na P e Inhal	1564	2,8	1169	2,1	-24%
Doxiciclina O	349	23,2	485	32,5	40%
Eritromicina O	1	0,3	2	0,7	102%
Eritromicina P	576	38,2	788	52,8	38%
Ertapenem P	58	3,8	0	0,0	-100%
Espiramicina O	11	0,1	7	0,1	-36%
Estreptomicina P	14	0,9	6	0,4	-57%
Flucloxacilina O	495	8,2	633	10,6	29%
Flucloxacilina P	4874	80,8	6263	104,9	30%
Gentamicina P	4355	96,3	3296	73,6	-24%
Levofloxacina O e P	1023	67,9	578	38,7	-43%
Linezolida O	469	15,6	1205	40,4	160%
Linezolida P	690	22,9	1287	43,1	88%
Meropenem P*	8983	99,3	8709	97,3	-2,07%
Metronidazol O	2101	17,4	3108	26,0	49%
Metronidazol P	2575	113,9	2121	94,8	-17%
Pip+tazo P	24990	473,7	22705	434,7	-8,22%
SMX+TMP O e P	1597	105,9	1443	96,7	-9%
Vancomicina P	4811	159,6	4450	149,1	-6,57%
Total		3467,5		3454,2	-0,3828%